

Majalah
***Obstetri &
Ginekologi***



TERAKREDITASI
SK Dirjen Dikti no. 58/DIKTI/Kep/2013

MOG	Vol. 21	No. 3	Hlm. 89-124	Sep – Des 2013	ISSN 0854-0381
-----	---------	-------	-------------	----------------	-------------------

Majalah Obstetri & Ginekologi

TERAKREDITASI
SK Dirjen Dikti no. 58/DIKTI/Kep/2013

SUSUNAN PENGURUS MAJALAH OBSTETRI & GINEKOLOGI

Pemimpin Umum/Penanggung Jawab
Prof Soehartono DS, dr, SpOG(K)

Wakil Pemimpin Umum/Penanggung Jawab
Dr Hendy Hendarto, dr, SpOG(K)

Pemimpin Redaksi
Dr Agus Sulistyono, dr, SpOG(K)

Wakil Pemimpin Redaksi
Gatut Hardianto, dr, SpOG(K)

Anggota Redaksi
Prof Dr Erry Gumilar Dachlan, dr, SpOG(K), Dr Hermanto Tri Joewono, dr, SpOG(K)
Baksono Winardi, dr, SpOG(K), Brahmana Askandar TJ, dr, SpOG(K), Ashon Sa'adi, dr, SpOG(K)
Sri Ratna Dwiningsih, dr, SpOG(K), Eighty Mardiyani Kurniawati, dr, SpOG, Ernawati, dr, SpOG
Muhammad Ilham Aldika Akbar, dr, SpOG, Pungky Mulawardhana, dr, SpOG

Mitra Bebestari
Fertilitas dan Endokrinologi Reproduksi: Prof. Dr. Eddy Suparman, dr, SpOG(K) (Universitas Sam Ratulangi), Shofwal Widad, dr, SpOG(K) (Universitas Gadjah Mada), Syarif Thaufik Hidayat, dr, MSI. Med, SpOG, KFER, D.MAS (Universitas Diponegoro), Dr. I Wayan Arsana Wiyasa, SpOG(K) (Universitas Brawijaya), AAN Anantasika, dr, SpOG(K) (Universitas Udayana), Dr. Nusratuddin Abdullah, dr, SpOG(K) (Universitas Hasanuddin), Dr. Budi Santoso, dr, SpOG(K) (Universitas Airlangga), Dr. Hendy Hendarto, dr, SpOG(K) (Universitas Airlangga), Prof. Samsulhadi, dr, SpOG(K) (Universitas Airlangga), **Fetomaternal:** Prof. Dr. Johannes C Mose, dr, SpOG(K) (Universitas Padjadjaran), Dr. Freddy, dr, SpOG (Universitas Sam Ratulangi), Dr. Kusnarman Keman, dr, SpOG(K) (Universitas Brawijaya), Tjok GA Suwardewa, dr, SpOG(K) (Universitas Udayana), Dr. Sri Sulistyowati, dr, SpOG(K) (Universitas Negeri Sebelas Maret), Fery Yusrizal, dr, SpOG (Universitas Sriwijaya), Prof. Dr. Erry Gumilar Dahlan, dr, SpOG(K) (Universitas Airlangga), Dr. Hermanto T Joewono, dr, SpOG(K) (Universitas Airlangga), **Onkologi:** Prof. Dr. Ketut Suwiyoga, SpOG(K) (Universitas Udayana), Dr. Syahrul Rauf, dr, SpOG(K) (Universitas Hasanuddin), T Mirza Iskandar, dr, SpOG(K) (Universitas Diponegoro), Heru Priyatno, dr, SpOG(K) (Universitas Negeri Sebelas Maret), Sigit Purbadi, dr, SpOG(K) (Universitas Indonesia), **Obstetri dan Ginekologi Sosial:** Siti Candra Windu Batiyani, dr, SpOG(K) (Universitas Brawijaya), Baksono Winardi, dr, SpOG(K) (Universitas Airlangga), **Uroginekologi:** Budi Iman Santoso, dr, SpOG(K) (Universitas Indonesia), Hari Paraton, dr, SpOG(K) (Universitas Airlangga), Dr. Benny Hasan Purwara, dr, SpOG(K) (Universitas Padjadjaran).

Sekretariat
Winarni, Hotnauli Junianty
Mochammad Zuhdy, Priska Dwi Wahyurini

Alamat Redaksi
Departemen Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo
Jl. Mayjen Prof dr Moestopo no. 6 - 8, Surabaya 60131. Telp. 031-5501474, Faks : 031-5501704
Email: mog_obgsby@yahoo.com

Majalah Obstetri & Ginekologi

DAFTAR ISI

1. Comparison of the Number and Size of the Dominant Follicles with Estradiol Levels on PCOS with Naltrexone and Clomiphene Citrate Therapy
Muhammad Nur, Budi Santoso, Samsulhadi 89 – 93
2. Comparison of HOMA-IR, Uterine and Spiral Artery Resistance and Endometrium in PCOS Patient with Clomiphene Citrate and Naltrexone Treatment
Akhmad Khof Albar, Budi Santoso, Agus Sulistyono, Samsulhadi 94 – 99
3. Comparison of Current Events Ovulation 12 Hours and 36 Hours after hCG Administration in Intra Uterine Insemination
Unggul K Nugroho, Budi Santoso, Ashon Sa'adi 100 – 103
4. Post Void Residual Reduction by Administering Misoprostol during Post Caesarean Section
Azami Denas Azinar, Gatut Hardianto 104 – 108
5. Perbandingan Kadar Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Serum Darah Tali Pusat Bayi Baru Lahir antara Ibu Hamil yang Mendapat DHA dengan Kombinasi DHA dan 11-14 Karya Mozart Selama Hamil
Tony Widyanto, Hermanto TJ 109 – 114
6. Efektivitas Terapi Rat Bone Marrow Stem Cell pada Tikus Model Sindroma Ovarium Poli Kistik terhadap Folikulogenesis dan Ekspresi Transforming Growth Factor- β
Budi Santoso, Agus Sulistyono, Widjiati 115 – 120
7. IGF-I Levels Related to Incidence of Macrosomia
Freddy Welly Wagey, Kaeng Joice, Indriani 121 – 124

Gambar sampul depan :

PCOS on day 14

<http://www.beautifulcervix.com/wp-content/uploads/2012/03/PCOS-day-14-wv.jpg>

PEDOMAN PENULISAN NASKAH

Majalah Obstetri & Ginekologi menerima naskah asli berupa hasil penelitian, laporan kasus, atau tinjauan pustaka yang merupakan konsep-konsep pemikiran inovatif hasil telaah pustaka yang bermanfaat untuk menunjang kemajuan ilmu, pendidikan, dan praktik obstetri dan ginekologi. Redaksi hanya menerima naskah asli yang belum pernah dipublikasikan di dalam maupun di luar negeri. Naskah dapat ditulis dalam bahasa Indonesia atau bahasa Inggris.

PEDOMAN UMUM

Naskah yang diserahkan kepada redaksi hendaknya mengikuti ketentuan-ketentuan sebagai berikut:

1. Naskah diketik pada lembar kertas A4, spasi 1,5 dengan jarak tepi kiri, atas, dan bawah masing-masing 3 cm serta kanan 2,5 cm. Setiap naskah ditulis dengan huruf Times New Roman dan tidak melebihi 10 halaman. Print out naskah dibuat rangkap tiga dan dilengkapi dengan file soft-copy dalam CD.
2. Judul, hendaknya menggambarkan isi pokok tulisan secara ringkas dan jelas, ditulis dalam Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris. Sebaiknya tidak lebih dari 12 kata dan tidak mengandung singkatan yang tidak lazim dan dilengkapi ringkasan judul yang tidak lebih dari 40 karakter.
3. Nama-nama Penulis, disertai informasi tentang identitas penulis, meliputi instansi tempat penulis bekerja dan alamatnya dengan jelas.
4. Abstrak (abstract), ditulis dalam Bahasa Inggris, tidak lebih dari 250 kata, dan merupakan intisari seluruh tulisan, meliputi: latar belakang, tujuan, metode dan hasil (untuk laporan penelitian), atau laporan kasus (untuk studi kasus), atau telaah pustaka (untuk tinjauan pustaka) dan diskusi (termasuk kesimpulan). Di bawah abstrak disertakan 3-5 kata kunci (key words).
5. Kutipan dalam naskah ditandai dengan mencantumkan nomor yang ditulis superskrip sesudah tanda baca. Setiap pustaka yang dikutip diberi nomor urut sesuai dengan urutan pemunculannya dalam naskah.

Contoh penulisan kutipan dalam naskah:

Pengalaman studi operasional Pelayanan Kesehatan Ibu berbasis-risiko berbasis-keluarga^{1,2} dalam upaya pencegahan dan penurunan kematian ibu/bayi baru lahir di beberapa kabupaten

Target nasional adalah menurunkan AKI menjadi 125/100000 KH di tahun 2010.³ Untuk mencapai

Indonesia Sehat tahun 2010 telah dikembangkan..... Menurut Azwar³

6. Ucapan terima kasih, dapat ditujukan pada semua pihak yang membantu bila memang ada, misalnya penyandang dana penelitian, dan harus diterangkan se jelas mungkin. Diletakkan pada akhir naskah, sebelum daftar pustaka.
7. Daftar Pustaka, disusun menurut sistem Vancouver (Sistem Nomor). Nomor setiap pustaka yang dirujuk dalam naskah disusun berurutan sesuai dengan urutan pemunculannya dalam naskah.

Contoh penulisan daftar pustaka:

1. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002 Jul 25;347(4):284-7.
2. Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res*. 2002;935(1-2):40-6.
3. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
4. Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.
5. Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
6. Amerongen AVN, Michels LFE, Roukema PA, Veerman ECI. 1986. *Ludah dan kelenjar ludah arti bagi kesehatan gigi*. Rafiah Arbyono dan Sutatmi Suryo. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press; 1992. h. 1-42.
7. Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]*. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.
8. Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. *Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK*. New York: Springer; 2002.

Nama penulis (author) ditulis semua, kecuali apabila lebih dari enam penulis, maka yang ditulis hanya enam nama dan diikuti dengan et al. Sebaiknya pustaka yang digunakan adalah yang paling mutakhir (diterbitkan dalam satu decade terakhir). Untuk pustaka/buku

berbahasa Indonesia, simbol halaman adalah h, sedangkan p untuk yang berbahasa Inggris.

PEDOMAN PENULISAN NASKAH HASIL PENELITIAN

Naskah hasil penelitian hendaknya disusun menurut sistematika sebagai berikut: judul, nama penulis, identitas penulis, abstrak, pendahuluan, bahan dan metode, hasil dan pembahasan, kesimpulan, dan daftar pustaka.

1. Pendahuluan, meliputi latar belakang masalah, rumusan masalah serta tujuan penelitian dan manfaat untuk waktu yang akan datang.
2. Bahan dan Metode, berisi penjelasan tentang bahan-bahan dan alat-alat yang digunakan, waktu, tempat, teknik, dan rancangan percobaan. Hendaknya dijelaskan dalam bentuk esai bukan numerik. Metode harus dijelaskan selengkap mungkin agar peneliti lain dapat melakukan uji coba ulang. Acuan (referensi) diberikan pada metode yang kurang dikenal.
3. Hasil dan Pembahasan, hasil dikemukakan dengan jelas bila perlu dengan tabel, ilustrasi (gambar, grafik, diagram) atau foto. Hasil yang telah dijelaskan dengan tabel atau ilustrasi tidak perlu diuraikan panjang-lebar dalam teks. Persamaan Matematis dikemukakan dengan jelas. Jika simbol matematis tidak ada pada word proccesor dapat ditulis menggunakan pensil/pena dengan hati-hati. Kalau perlu beri keterangan simbol dengan tulisan tangan (pensil tipis). Angka desimal ditandai dengan koma untuk Bahasa Indonesia dan titik untuk bahasa Inggris. Tabel, ilustrasi atau foto diberi nomor dan diacu berurutan dengan teks, judul ditulis dengan singkat dan jelas. Keterangan diletakkan pada catatan kaki, tidak boleh pada judul. Semua singkatan atau kependekan harap dijelaskan pada catatan kaki. Pembahasan, menerangkan hasil penelitian, bagaimana hasil penelitian yang dilaporkan dapat memecahkan masalah, perbedaan dan persamaan dengan penelitian terdahulu serta kemungkinan pengembangannya.

4. Kesimpulan, hendaknya dapat menjawab pertanyaan atau permasalahan penelitian, validitasnya dapat dipertanggungjawabkan, dinyatakan dengan kalimat yang sederhana dan jelas, dan sebaiknya bukan merupakan pernyataan ulang dari hasil uji statistik. Bila ada saran, dicantumkan secara implisit pada bagian ini.

PEDOMAN PENULISAN TINJAUAN PUSTAKA

Naskah tinjauan pustaka disusun menurut sistematika sebagai berikut: judul, nama penulis, identitas penulis, abstrak, pendahuluan, telaah pustaka, pembahasan, kesimpulan, daftar pustaka.

PEDOMAN PENULISAN LAPORAN KASUS

Naskah laporan kasus disusun menurut sistematika sebagai berikut: judul, nama penulis, identitas penulis, abstrak, pendahuluan, kasus, tata laksana kasus seyogianya disertai dengan foto, pembahasan, kesimpulan, daftar pustaka.

Redaksi berhak mengedit tanpa mengubah isi untuk disesuaikan dengan format penulisan yang telah ditetapkan oleh Majalah Obstetri & Ginekologi. Naskah yang telah diterima beserta semua ilustrasi yang menyertainya menjadi milik sah penerbit, serta tidak dibenarkan untuk diterbitkan di mana pun, baik secara keseluruhan atau sebagian, dalam bentuk cetakan maupun elektronika tanpa izin tertulis dari penerbit.

Semua data, pendapat, atau pernyataan yang terdapat pada naskah merupakan tanggung jawab penulis. Penerbit, dewan redaksi, dan seluruh staf Majalah Obstetri & Ginekologi tidak bertanggung jawab atau tidak bersedia menerima kesulitan maupun masalah apa pun sehubungan dengan konsekuensi dari ketidakakuratan, kesalahan data, pendapat, maupun, pernyataan tersebut.

MANUSCRIPT PREPARATION GUIDELINES

Majalah Obstetri & Ginekologi publishes original articles on all aspects of obstetrics and gynecology. Articles can be classified as research reports, case reports and literature reviews that keep the readers informed of current issues, innovative thinking in obstetrics and gynecology. Articles are considered for publication with the condition that they have not been published or submitted for publication elsewhere. Manuscript should be written in English or in Indonesian. Authors should follow the manuscript preparation guidelines.

GENERAL GUIDELINES

The manuscript should follow the following guidelines:

1. The manuscript should be submitted in a compact disc. Three legible photocopies or an original plus two legible copies of manuscript typed 1.5 space (with wide margins: left, top and bottom 3 cm, right 2.5 cm) on good quality A4 white paper (210 x 297 mm) should be enclosed. The length should not exceed 10 pages and written in Times New Roman font.
2. Title, should be brief, specific and informative. Suggested not more than 12 words and does not contain any uncommon abbreviations. Include a short title (not exceeding 40 letters and spaces).
3. Name of Author(s), should include full names of authors, address to which proofs are to be sent, name and address of the Department(s) to which the work should be attributed
4. Abstract, concise description (not more than 250 words) of the purpose, methods and results (for research report), or case management (for case report), or literature study (for literature review) and discussion (including conclusions). Key words (3-5 words) should be provided below the abstract.
5. Citation should be identified in the text by the superscript Arabic numerals and numbered in consecutive order as they are mentioned in the text.

Examples for citation writing:

Pengalaman studi operasional Pelayanan Kesehatan Ibu berbasis-risiko berbasis-keluarga^{1,2} dalam upaya pencegahan dan penurunan kematian ibu/bayi baru lahir di beberapa kabupaten

Target nasional adalah menurunkan AKI menjadi 125/100000 KH di tahun 2010.³ Untuk mencapai Indonesia Sehat tahun 2010 telah dikembangkan..... Menurut Azwar3

6. Acknowledgments, to all research contributors, if any, should be stated in brief at the manuscript, prior to references
7. References, should be arranged according to the Vancouver system (Numerals system). The reference list should appear at the end of the articles in numeric sequence.

Examples for references:

1. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002 Jul 25;347(4):284-7.
2. Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res*. 2002;935(1-2):40-6.
3. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
4. Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.
5. Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
6. Amerongen AVN, Michels LFE, Roukema PA, Veerman ECI. 1986. Ludah dan kelenjar ludah arti bagi kesehatan gigi. Rafiah Arbyono dan Sutatmi Suryo. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press; 1992. h. 1-42.
7. Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.
8. Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

RESEARCH REPORTS PREPARATION GUIDELINES

The text of research reports should be divided into the following sections: title, name of author, abstract, introduction, material and methods, result and discussion, conclusion, and reference.

1. Introduction, comprises the problem's background, its formulation and purpose of the work and prospect for the future.
2. Materials and Method, containing clarification on used materials and schema of experiments. Method to be explained as possible in order to enable others examiners to undertake retrial if necessary. Reference should be given to the unknown method.
3. Results and Discussion, results should be presented in logical sequence with the minimum number of tables and illustrations necessary for summarizing only important observations. Mathematical Equations, should be clearly stated. When mathematical symbols are not available on the typewriter, hand written symbols with soft lead pencil could be used. Decimal numbers, should be separated by point (.) for English-written-manuscript, and be separated by comma (,) for Indonesian-written manuscript. Tables, illustration, and photographs should be cited in the text in consecutive order. The titles and detailed explanations of the figures belong in the legends for illustrations (figures, graphs) not on the illustrations themselves. Explain in footnotes all nonstandard abbreviations that are used. Discussion, explaining the meaning of the examination's results, in what way the reported result can solve the problems, differences and equalities with previous study and development possibilities.
4. Conclusion, is the answer of the question and the purpose of research, its validity can be responsible, mentioned in the simple and clear sentences. Conclusion is not rewrite form of statistical test result.

LITERATURE REVIEWS PREPARATION GUIDELINES

The text of literature reviews should be divided into the following sections: title, name of Author(s), abstract, introduction, overview, discussion, conclusion, references.

CASE REPORTS PREPARATION GUIDELINES

The text of case reports should be divided into the following sections: title, name of Author(s), abstract, introduction, case(s), case management(s) that completed with photograph/descriptive illustrations, discussion, conclusion, references.

The editor reserves the right to edit manuscript, fit articles into available, and ensure conciseness, clarity, and house style consistency. All accepted manuscript and their accompanying illustrations become the permanent property of publisher, and may not be published elsewhere in full or in part, in print or electronically, without written permission from publisher.

All data, opinion or statement appear on the manuscript are the sole responsibility of the contributor. Accordingly, the Publisher, the Editorial Board, and their respective employees of the *Majalah Obstetri & Ginekologi* accept no responsibility or liability whatsoever for the consequences of any such inaccurate or misleading data, opinion, or statement.

Efektivitas Terapi Rat Bone Marrow Stem Cell pada Tikus Model Sindroma Ovarium Poli Kistik terhadap Folikulogenesis dan Ekspresi Transforming Growth Factor- β

Budi Santoso¹, Agus Sulistyono¹, Widjiati²

¹Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

²Departemen Embriologi, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga

ABSTRAK

Sindroma Ovarium Poli Kistik (SOPK) merupakan kelainan endokrin pada wanita usia reproduksi, yang merupakan suatu masalah heterogen dengan gejala sangat kompleks. Saat ini terdapat minat terhadap stem cell potensi yang sangat menjanjikan untuk terapi berbagai penyakit. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengobati PCOS menggunakan sel induk untuk meningkatkan folikulogenesis untuk meningkatkan kesuburan. Ini studi eksperimental laboratorium menggunakan tikus disuntik dengan testosteron propionat dari 100 mg/kg BB selama 14 hari. Pada hari 15 vaginal swab dilakukan untuk menentukan siklus estrus. Tikus-tikus diberi dengan injeksi intravena melalui ekor dengan dosis tunggal 1×10^6 Rat Bone Marrow Stem Cell sebagai terapi. Keesokan harinya, tikus dikorbankan dan ovarium diambil untuk memeriksa siklus estrus dan folikulogenesis menggunakan Haematoxylin Eosin pewarnaan. Pemeriksaan Transformasi Growth Factor (TGF- β) ekspresi dilakukan dengan menggunakan imunohistokimia. Estrus siklus tikus PCOS setelah disuntik dengan terapi RBMSC bisa kembali ke kondisi subur karena banyak dari tikus yang diperoleh fase estrus dan pro-estrus. Dalam kontrol dan kelompok perlakuan, folikel primer 1.93 ± 1.03 vs 2.80 ± 1.01 ; folikel sekunder 1.80 ± 1.45 vs 2.87 ± 1.59 , dan folikel tersier adalah 0.93 ± 0.59 vs 3.40 ± 1.84 . Jumlah folikel de Graaf meningkat 0.07 ± 0.02 di kelompok kontrol vs 1.07 ± 0.07 pada kelompok perlakuan. Seluruh tahapan folikulogenesis secara signifikan berbeda. Ekspresi TGF- β juga meningkat secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol (1,4 di kelompok kontrol vs 2,4 pada kelompok perlakuan, $p = 0.0026$), menunjukkan perbedaan yang signifikan. Kesimpulannya, penyediaan RBMSC ke tikus PCOS dapat meningkatkan kesuburan, folikulogenesis dan peningkatan ekspresi TGF- β . (MOG 2013;21:115-120)

Kata kunci: tikus SOPK, stem cell, terapi RBMSC, folikulogenesis, siklus estrus

ABSTRACT

Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) is an endocrin abnormality in reproductive-aged women, a heterogeneous problem with highly complex syndrome. Today, there has been interest on stem cell, which has promising potential for therapy in various diseases. The objective of this study was to treat PCOS using stem cell to enhance folliculogenesis to improve fertility. This laboratory experimental study used rats injected with testosterone propionate of 100 mg/kg BW for 14 days. On day 15 vaginal swab was done to determine the estrous cycle. The rats were given with intravenous injection through tail with single dose of 1×10^6 Rat Bone Marrow Stem Cell as therapy. The next day, the rats were sacrificed and the ovaries were taken to examine the estrous cycle and the folliculogenesis using Haematoxylin Eosin staining. The examination of Transforming Growth Factor (TGF- β) expression was done using immunohistochemistry. The estrous cycle of PCOS rats after being injected with RBMSC therapy could return to fertile condition since many of the rats gained estrous and pro-estrous phases. In control and treatment groups, primary follicles were 1.93 ± 1.03 vs 2.80 ± 1.01 ; secondary follicles 1.80 ± 1.45 vs 2.87 ± 1.59 ; and tertiary follicles were 0.93 ± 0.59 vs 3.40 ± 1.84 . The number of de Graaf's follicles increased 0.07 ± 0.02 in control group vs 1.07 ± 0.07 in treatment group. All folliculogenesis phases were different significantly. The expression of TGF- β also increased significantly compared to control group (1.4 in control group vs 2.4 in treatment group, $p = 0.0026$), indicating significant difference. In conclusion, the provision of RBMSC to PCOS rats can improve fertility, folliculogenesis and the increase of TGF- β expression. (MOG 2013;21:115-120)

Keywords: PCOS rats, stem cell, RBMSC therapy, folliculogenesis, estrous cycle

Correspondence: Budi Santoso, Jl. Manyar Indah X/19, Surabaya, East Java- Indonesia. Email: busobg98@yahoo.com

PENDAHULUAN

Sindroma Ovarium Poli Kistik (SOPK) merupakan kelainan endokrin yang paling sering dijumpai pada wanita usia reproduksi dengan prevalensi 4-12%. SOPK sendiri merupakan suatu masalah heterogen dengan gejala yang sangat kompleks.¹ Saat ini, minat terhadap

stem cell untuk pengobatan berbagai macam penyakit meningkat dalam beberapa dekade terakhir ini. Hal itu disebabkan potensi stem cell yang sangat menjanjikan untuk terapi berbagai penyakit sehingga menimbulkan harapan baru dalam perbaikan berbagai penyakit.² Stem cell mempunyai kemampuan berdiferensiasi menjadi sel lain sehingga mampu berkembang menjadi berbagai jenis sel matang. Selain itu stem cell mampu meregenerasi dirinya sendiri yaitu dapat membuat salinan sel yang persis sama dengan dirinya melalui pembelahan sel.²

Pemanfaatan Bone Marrow Stem Cell untuk terapi digunakan sebagai alat pembawa transgen ataupun sel ke dalam tubuh karena stem cell ini mempunyai kemampuan mengekspresikan gen atau sel tertentu dalam tubuh. Bone Marrow Stem Cell mempunyai sifat self renewing, sehingga pemberian terapi tidak perlu dilakukan berulang-ulang. Selain itu sifat hematopoietic stem cell juga dapat berdiferensiasi menjadi bermacam-macam sel, sehingga sel tersebut dapat menetap di berbagai macam sel dan memperbaiki sel yang mengalami kerusakan melalui proses pembelahan sel.³ Oleh karena pemanfaatan Bone Marrow Stem Cell untuk terapi SOPK perlu kajian secara biomolekuler reproduksi untuk mengungkap mekanisme folikulogenesis dan maturasi sel telur sebagai dasar pembuktian kajian secara ilmiah. Penelitian ini menggunakan tikus sebagai hewan model SOPK semata-mata karena faktor etika dan kemudahan penelitian berlangsung.

Penelitian ini berusaha membuktikan bahwa berdasarkan gambaran perkembangan folikel pada hewan model SOPK Rat Bone Marrow Stem Cell dapat memperbaiki folikulogenesis melalui peningkatan ekspresi TGF- β . Dalam jangka panjang Stem Cell dapat dimanfaatkan untuk terapi penyakit degeneratif khususnya penyakit yang menyebabkan gangguan pada proses folikulogenesis serta meningkatkan kualitas hidup dan angka fertilitas melalui perbaikan proses folikulogenesis.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental laboratorium. Proses penelitian ini melalui tahapan sebagai berikut, yaitu pembuatan tikus model Sindroma Ovarium Poli Kistik dan pemeriksaan swab vagina untuk mengetahui status reproduksi tikus model SOPK. Pembuatan tikus model SOPK dilakukan dengan penyuntikan hormon testosteron provionat dengan dosis 100 mg/kg bb badan selama 14 hari. Penyuntikan dilakukan pada tahap proestrus. Pada hari ke 15 dilakukan pemeriksaan ulas vagina untuk mengetahui status siklus

birahi tikus. Tikus yang mengalami SOPK, pada hari ke 15 pada pemeriksaan ulas vagina akan tampak tahap diestrus.⁴

Tikus model SOPK dilakukan ulas vagina dengan cara cutton dibasahi kemudian dimasukan dalam vagina diputar-putar, selanjutnya dioleskan pada obyek glas. Kemudian difiksasi dengan alkohol 70% selama 5 menit. Selanjutnya obyek glas ditetesi dengan pewarna giemsa, dibiarkan selama 2-3 menit, kemudian dicuci dengan air dan dikeringkan. Selanjutnya diperiksa dibawah mikroskop untuk menentukan tahapan siklus birahi yaitu proestrus, estrus, metestrus dan diestrus.

Pada isolasi sumsum tulang tikus, ditambahkan medium MEM kemudian disentrifuse dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit dan diulang sampai 2 kali. Endapan kemudian dikultur dalam medium MEM dan ditambahkan dengan antibiotik, anti jamur dan Fetal Calf Serum (FCS) 15%. Dilakukan pasase berulang sampai terbentuk cell line. Tikus model SOPK diterapi dengan Rat Bone Marrow Stem Cell yang diperoleh dari hasil kultur sumsum tulang belakang tikus yang dilakukan di Riset Tropical Disease Centre Universitas Airlangga. Penyuntikan diberikan secara single dose dengan dosis 10⁶/ekor. Penyuntikan dilakukan secara intra vena pada ekor. Sebelum penyuntikan bagian ekor dihangatkan supaya terjadi vasodilatasi pembuluh darah ekor.

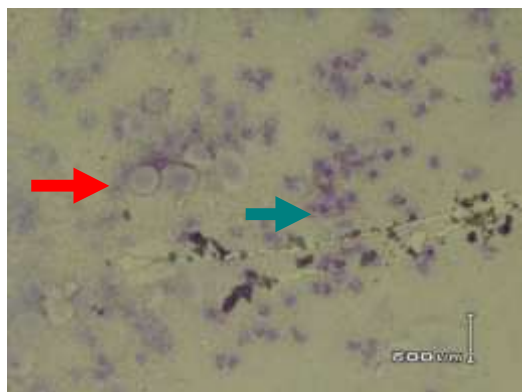
Tikus model SOPK setelah terapi Rat Bone Marrow Stem Cell dilakukan ulas vagina dengan cara cutton dibasahi kemudian dimasukan dalam vagina diputarputar, selanjutnya dioleskan pada obyek glas. Kemudian difiksasi dengan alkohol 70% selama 5 menit. Selanjutnya obyek glas ditetesi dengan pewarna giemsa, dibiarkan selama 2-3 menit, kemudian dicuci dengan air dan dikeringkan. Selanjutnya diperiksa dibawah mikroskop untuk menentukan tahapan siklus birahi yaitu proestrus, estrus, metestrus dan diestrus. Jaringan ovarium difiksasi pada obyek glass, selanjutnya dilakukan proses parafinasi, deparafinasi dan coating dengan antibody sekunder. Selanjutnya dilakukan pencucian dan coating antibodi monoclonal TGF- β untuk menentukan letak reseptor dari hyaluronan. *Counterstaining* digunakan commasie blue. Metode immunohistokimia yang digunakan adalah model avidin-biotin dan antibody. Pengumpulan data dilakukan dalam lingkungan yang terkontrol dan terkendali dengan asumsi semua kondisi diusahakan sama. Data yang diperoleh dari ekspresi TGF- β , dan folikulogenesis diuji dengan Anova sedangkan kadar estrogen ditampilkan secara diskriptif.⁵

HASIL DAN PEMBAHASAN

SOPK merupakan kelainan yang kompleks dan heterogen dan merefleksikan mekanisme patofisiologi yang bermacam-macam SOPK. seSOPK sering dianggap lingkaran setan yang dapat mulai dari mana saja, namun berakhir pada terjadinya hiperandrogen dan anovulasi. Terjadi gangguan umpan balik dengan kadar estrogen yang selalu tinggi sehingga tidak pernah terjadi kenaikan kadar Folicle Stimulating Hormon (FSH) yang cukup adekuat. Kenaikan Luteinizing Hormon (LH) merangsang sintesa androgen sedangkan peningkatan kadar androstenedion diperifer diubah menjadi estron, kenaikan kadar tetosteron akan menekan sekresi seks hormone binding globulin (SHBG) oleh hati sehingga kadar testosterone dan estradiol bebas meningkat.

Kenaikan kadar estron dan estradiol akan memberi umpan balik positif terhadap LH sehingga kadar LH lebih meningkat lagi. Sedangkan FSH tetap rendah tetapi masih terjadi pertumbuhan folikel sampai stadium antral dengan penampang kurang lebih 8 mm. terjadilah penumpukan folikel kecil berjajar di tepi ovarium tetapi tidak membesar apalagi ovulasi. Pada sisi yang lain kadar testosterone yang meningkat menyebabkan hirsutisme dan atresia folikel karena suasana intra Folikuler yang androgen dominan bukan estrogen dominant. Belum jelas besar asal mula lingkaran yang saling terkait tersebut.⁶

Dalam penelitian ini pembuatan model SOPK dilakukan dengan menyuntik tikus betina dengan hormone testosterone propionate dosis 100 mg/kg BB selama 14 hari. Pada hari ke 15 tikus di swab vagina untuk mengamati siklus birahi setelah disuntik dengan testosterone propionate. Hasil pemeriksaan swab vagina seluruh tikus dalam fase diestrus.



Gambar 3. Gambaran siklus reproduksi tikus model

SOPK, pembesaran 40 kali, Fase Diestrus
(→ leukosit, → sel epitel)

Hewan Model SOPK setelah diterapi dengan Rat Bone marrow Stem Cell dosis 106/ekor dan dilakukan pemeriksaan siklus reproduksi, memberikan hasil bahwa seluruh kelompok kontrol yang tidak mendapat terapi Rat Bone Marrow Stem Cell tetap pada fase diestrus. Kelompok perlakuan yang mendapat terapi Rat Bone Marrow Stem Cell, siklus reproduksi sebagian besar hewan model SOPK berubah menjadi fase proestrus dan estrus walaupun sebagian kecil tetap pada fase diestrus. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian terapi Bone Marrow Stem Cell dapat memperbaiki siklus reproduksi.

Stem cell ditemukan dalam jaringan tubuh. Stem Cell digunakan sebagai alat pembawa trans gen ke dalam tubuh manusia, dan selanjutnya dapat di lacak jejaknya. Stem Cell ini berhasil mengekspresikan gen tertentu dalam tubuh pasien. Dan karena stem cell mempunyai sifat self renewing aka pemberian pada terapi gen tidak perlu dilakukan berulang-ulang selain itu hematopoietik stem cell juga dapt berdeffrensiasi menjadi bermacam-macam, sehingga trans gen tersebut dapat menetap di berbagai macam sel.⁷ Penemuan dan pengembangan obat baru, yaitu untuk mengetahui efek obat terhadap berbagai jaringan. Terapi stem cell berupa replacemen terapi, stem cell dapat hidup di luar organ tubuh manusia misalnya di cawan petri, maka dapat dilakukan manipulasi terhadap stem cell itu tanpa mengganggu organ tubuh manusia. Stem Cell yang telah dimanipulasi tersebut dapat di transplatansi kembali masuk ke dalam organ tubuh untuk menanganai penyakit-penyakit tertentu.^{2,8}

Pemanfaatan Rat Bone Marrow Stem Cell untuk terapi digunakan sebagai alat pembawa transgen ataupun sel ke dalam tubuh karena stem cell ini mempunyai kemampuan mengekspresikan gen atau sel tertentu dalam tubuh. Rat Bone Marrow Stem Cell mempunyai sifat self renewing, sehingga pemberian terapi tidak perlu dilakukan berulang-ulang. Selain itu sifat hematopoietic stem cell juga dapat berdifferensiasi menjadi bermacam-macam sel, sehingga sel tersebut dapat menetap diberbagai macam sel dan memperbaiki sel yang mengalami kerusakan melalui proses pembelahan sel.³

Tabel 3. Data Hasil Perkembangan Folikel pada Ovarium Tikus Model SOPK setelah Diterapi dengan Rat Bone Marrow Stem Cell

Kelompok	(X ±SD)			
	Folikel Primer	Folikel Sekunder	Folikel Tertier	Folikel De Graff
Kontrol	1,93 ±1,03 ^a	1,80±1,45 ^a	0,93±0,59 ^a	0,07±0,02 ^a
Perlakuan	2,80±1,01 ^b	2,87±1,59 ^b	3,40±1,84 ^b	1,07±0,07 ^b

Keterangan : Superskrip yang berbeda dalam kolom yang sama berbeda nyata

Dari hasil analisis statistik diperoleh hasil bahwa tikus model SOPK setelah mendapatkan terapi Rat Bone Marrow Stem Cell berbeda nyata disbanding dengan kelompok kontrol yaitu tikus model SOPK yang tidak mendapat terapi Bone Marrow Stem Cell

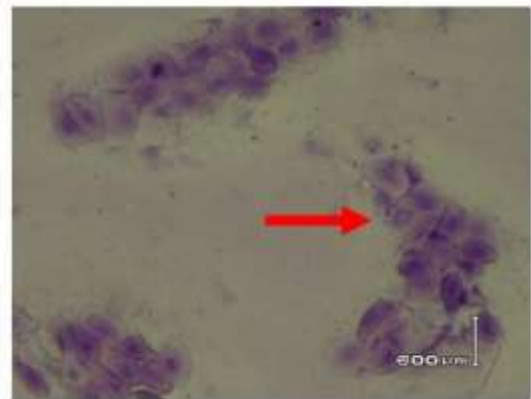
Transformasi Growth Factor (TGF- β) termasuk famili polipeptida berantai-rantai disulfida dengan berat molekul 25 Kda yang dibentuk dari sejumlah protein yang secara potensial berperan dalam regulator intraovari dari fungsi ovRI.^{9,10} TGF- β merupakan faktor diferensiasi dan pertumbuhan sama seperti halnya dengan faktor tumbuh kembang faktor-9 (GDF-9), Mullerian Inhibitory Substance (MIS), Activin dan Inhibin. Telah ditunjukkan pada penelitian sebelumnya bahwa fungsi dari Transforming Growth Factor- β (TGF- β) didapatkan dari cairan folikuler selama masa stimulasi ovari pada fertilitas In Vitro (IVF), dan konsentrasinya meningkat pada betina yang sedang bunting setelah dilakukan embrio transfer.

Kemungkinan yang terjadi adalah cairan folikuler TGF β dapat meningkatkan Total Cell Number, dan juga memberi embrio untuk meningkatkan prosentase keberhasilan implantasi, dengan jalan interaksi media reseptor dengan oosit dan preimplantasi embrio.¹¹

Beberapa TGF- β dinyatakan berada pada ovarium khususnya pada oosit mempunyai peran penting dalam mengatur fungsi reproduksi. TGF- β merupakan protein intrafolikuler penting yang mengatur perkembangan folikel. Studi terbaru menyatakan bahwa sel techa dan granulosa dapat menghasilkan TGF- β . TGF- β dikeluarkan oleh folikel sekitar 300pg/fol/hr oleh yang berdiameter 6-8 mm (folikel masak) selama minimal empat hari.¹² Ligan TGF- β pada awalnya disintesis sebagai protein prekursor yang mengalami pembelahan proteolitik. Segmen dewasa membentuk dimer ligan aktif melalui inti disulfida kaya yang terdiri dari 'simpul sistein' karakteristik. TGF- β sinyal dimulai dengan mengikat ke kompleks reseptor aksesori β glycan (juga dikenal sebagai TGF- β RIII) dan tipe II serin/treonin kinase reseptor

disebut TGF- β RII. Reseptor ini kemudian phosphorylates dan mengaktifkan tipe I serin/treonin kinase reseptor, baik Alk-1 atau TGF- β RI (juga disebut Alk-5).

Jenis diaktifkan I reseptor phosphorylates dan mengaktifkan protein Smad yang mengatur transkripsi. Penggunaan jalur sinyal lain yang Smad-independen memungkinkan untuk tindakan yang berbeda diamati dalam menanggapi TGF- β dalam konteks yang berbeda. Ekspresi Transforming Growth Factor- β pada setiap sampel dinilai secara semikuantitatif menurut metode Remmele yang sudah dimodifikasi. Indeks skala Remmele (IRS) merupakan perkalian antara skor persentase sel immunoreaktif yang mengekspresikan MAP kinase dengan skor intensitas warna yang dihasilkan pada sel.



A



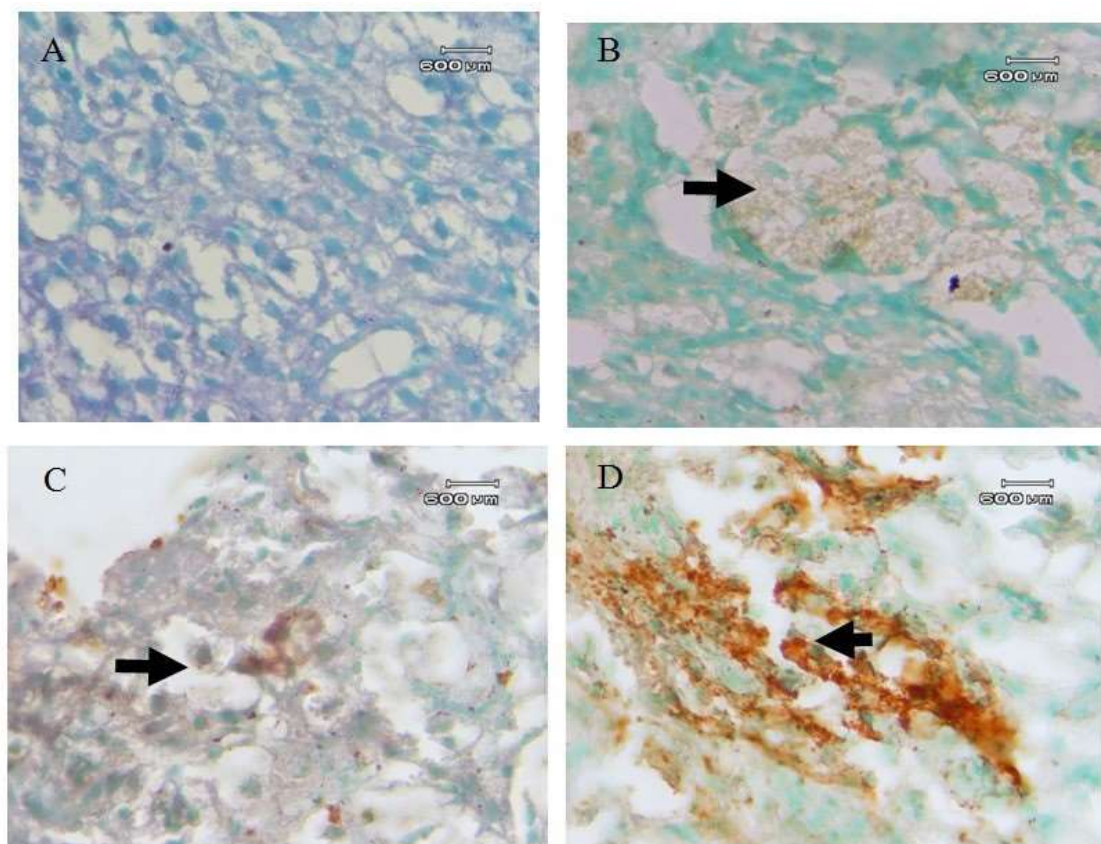
B

Gambar 4. Gambar siklus birahi tikus model SOPK setelah diterapi dengan Rat Bone Marrow Stem Cell pada pembesaran 40 kali. A. Fase Proestrus (sel epitel), B. Fase Estrus (Sel kornifikasi)

Beberapa TGF- β dinyatakan berada pada ovarium khususnya pada oosit mempunyai peran penting dalam mengatur fungsi reproduksi. TGF- β merupakan protein intrafolikuler penting yang mengatur perkembangan folikel. Studi terbaru menyatakan bahwa sel techa dan granulosa dapat menghasilkan TGF- β . TGF- β dikeluarkan oleh folikel sekitar 300pg/fol/hr oleh yang berdiameter 6-8 mm (folikel masak) selama minimal empat hari.¹² Ligan TGF- β pada awalnya disintesis sebagai protein prekursor yang mengalami pembelahan proteolitik. Segmen dewasa membentuk dimer ligan aktif melalui inti disulfida kaya yang terdiri dari 'simpul sistein' karakteristik. TGF- β sinyal dimulai dengan mengikat ke kompleks reseptor aksesori β glycan (juga dikenal sebagai TGF- β RIII) dan tipe II serin/treonin kinase reseptor disebut TGF- β RII. Reseptor ini kemudian phosphorylates dan mengaktifkan tipe I serin/treonin kinase reseptor, baik Alk-1 atau TGF- β RI (juga disebut Alk-5). Jenis diaktifkan I reseptor phosphorylates dan mengaktifkan protein Smad yang mengatur transkripsi. Penggunaan jalur sinyal lain yang Smad-independen memungkinkan untuk tindakan yang berbeda diamati dalam menanggapi TGF- β dalam konteks yang berbeda. Ekspresi Transforming Growth Factor- β pada setiap

sampel dinilai secara semikuantitatif menurut metode Remmele yang sudah dimodifikasi. Indeks skala Remmele (IRS) merupakan perkalian antara skor persentase sel immunoreaktif yang mengekspresikan MAP kinase dengan skor intensitas warna yang dihasilkan pada sel. Semua perlakuan diuji dengan Uji Kruskal Wallis dan didapatkan hasil yang berbeda nyata ($p < 0,05$) kemudian dilanjutkan dengan Uji Mann Whitney antar Perlakuan dan kontrol.

Dari hasil analisis perhitungan yang dilakukan dengan Uji Kruskal Wallis terhadap keseluruhan perlakuan didapatkan hasil yang berbeda nyata ($p < 0,05$). Jika dari hasil analisis berbeda nyata maka selanjutnya dilakukan perbandingan antar perlakuan dengan Uji Mann Whitney. Uji non parametrik Mann-Whitney menunjukkan antara 2 perlakuan terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$), artinya terdapat perbedaan antara kontrol dan perlakuan dalam ekspresi TGF- β pada ovarium. Pada uji Mann-Whitney antara kontrol dan perlakuan memiliki perbedaan yang nyata. Hal ini mengindikasikan antara kontrol dan perlakuan memiliki ekspresi TGF- β yang berbeda dan perlakuan yang diberikan memberikan efek yang nyata. Hal ini tampak juga pada hasil rata-rata ekspresi TGF- β yang menunjukkan perbedaan yang dimana rata-rata



Gambar 5. Ekspresi TGF- β ditunjukkan oleh warna kekuningan hingga coklat tua pada sel-sel immunoreaktif. Pada slide A tidak nampak adanya sel immunoreaktif. Pada slide B, ekspresi TGF- β dengan intensitas lemah yang ditunjukkan dengan warna kuning (panah). Slide C menunjukkan sel immunoreaktif dengan intensitas sedang (panah). Slide D Menunjukkan sel immunoreaktif dengan intensitas kuat dengan warna coklat tua. Pada slide diatas nampak bahwa TGF- β lebih cenderung di ekspresikan oleh sel stroma ovary (panah) (Pewarnaan immunohistokimia ; pembesaran 1000x; Olympus BX-50. Pentax optio 230; Camera Digital 2.0 megapixel).

ekspresi TGF- β pada perlakuan lebih besar (2,4) daripada kontrol.

SIMPULAN

Pemberian Rat Bone Marrow Stem Cell pada tikus model Polikistik Ovari dapat memperbaiki siklus birahi mencit berdasarkan jumlah tikus yang mencapai fase proestrus dan estrus, meningkatkan jumlah Folikel de Graff meningkatkan jumlah ekspresi Transforming Growth Factor- β

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih Kepada Rektor Universitas Airlangga C. Keta Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat Universitas Airlangga, atas diterima dan dibiayainya penelitian ini melalui Penelitian Strategis Nasional pada Tahun anggaran 2012

DAFTAR PUSTAKA

1. Sheehan MT. Polycystic Ovarian Syndrome: Diagnosis and management. Clinical Medecine and Research. 2004;2(1). p. 13-27
2. Saputra V. Dasar-dasar Stem Cell dan potensi aplikasinya dalam ilmu kedokteran. Cermin dunia kedokteran. 2006;153. p. 21-25
3. Jamur MC, Grodzki ACG, Moreno AN, deMello LFC, Pastor MVD, Berenstein EH, Siraganian RFP and Oliver C. Identification and isolation of rat bone marrow-derivat mast cells using the mast cellspecific monoclonal antibody AA4. J of Histochemistry and Cytochemistry 49:20. 2001. p. 219-228
4. Budi Santoso, R. Prajitno Prabowo, Soetjipto, Widjiati. The Comparison of MMP-9 Activity and TIMP-1 activity to increasing Collagen-4 Expresion in Model Polycystic Ovary Syndrome and the one with normal estrus cyclephase. National Seminar of Translational, Faculty of Medicine Airlangga University 126. 2008.
5. Steel. RGD and Torrie JH. Prinsip dan prosedur Statistika. Jakarta: PT. Gramedia; 1991
6. Speroff I and Fritz MA. Anovulation and polycystic ovary. In: Clinical Gynecologic Endocrinology And Infertility. Ed 7th. Lippincott Wiliam and Wilkins Philadelphia. 2005. p. 465-498
7. Tolliver DK and Robbins LW. Techniques in karyology: The bone marrow extraction method. Association for biology laboratory, Missouri. 1991
8. Lee HJ, Selesmiami K, Niikura Y, Niikura T, Klein R, Dombkowski DM and Tilly JL. Bone marrow transplantation generates immature oocytes and rescues long term fertility in a preclinical mouse model of chemotherapy indueed premature ovarian failure. 2007;25(22). p. 3198-3204
9. Massague J. Transforming growth factor- β signal transduction. Annu.Rev. Biochem. 1998;67. p. 753-791
10. Yang P and Roy SK. Epidermal growth factor modulates transforming growth factor receptor messenger RNA and protein levels in hamster preantral follicles in vitro. J. Biol. Reprod. 2001;65. p. 847-854
11. Osterlund C and Fried G. TGF- β receptor I and II and the substrate protein smad 2 and 3 are present in human oocyte. J. Mol.Hum. Reprod. 2000;6(6). p. 498-503
12. May JV, Stephenson LA, Turzycynski CJ, Fong HW, Mau YM and Davis JS. Transforming growth factor- β expression in the porcein ovary, evidence that theca cells are the major secretory source during antral follicle development. J. Biol. Reprod. 1996.;54. p. 485-496